



# Pristop k bolniku s sumom na primarni sklerozirajoči holangitis – pregled literature in klinična pot

## Approach to the patient with suspected primary sclerosing cholangitis - literature review and diagnostic pathway

Jan Drnovšek\*<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> *Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana*

<sup>2</sup> *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 63–72

**Ključne besede:** primarni sklerozirajoči holangitis, holestaza, holangiokarcinom, presaditev jeter.

**Keywords:** primary sclerosing cholangitis, cholestasis, cholangiocarcinoma, liver transplantation.

### IZVLEČEK

Primarni sklerozirajoči holangitis je kronična, progresivna bolezen žolčnih vodov, za katero so značilne multifokalne zožitve žolčnih vodov s periduktalno fibrozo. Nastanek bolezni je večfaktorski, pri čemer pomembno vlogo igrajo genetska predispozicija, imunološka disregulacija in interakcija s črevesnim mikrobiomom, zlasti pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki je prisotna pri približno dveh tretjinah obolelih. V začetni fazi je bolezen lahko klinično je asimptomatska, beležimo značilno povišane holestatske jetrne encime. Ob progresu ugotavljamo ikterus, pruritus, utrujenost ter znake dekompenzirane napredovane kronične jetrne bolezni z značilnimi zapleti. Ob

### ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis is a chronic, progressive cholangiopathy characterised by multifocal bile duct strictures with periductal fibrosis, which significantly impacts patient outcomes. The pathogenesis is multifactorial, with genetic predisposition, immune dysregulation, and gut microbiome interactions playing key roles, particularly in patients with concomitant inflammatory bowel disease, present in approximately two-thirds of affected patients. In the early stages, PSC may be clinically asymptomatic, with isolated elevations in cholestatic liver enzymes. As the disease progresses, patients may develop jaundice, pruritus, fatigue, and signs of advanced chronic liver disease. After

\*asist. dr. Jan Drnovšek, dr. med., spec. gastroenterolog

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Email: jan.drnovsek@kclj.si

izključitvi sekundarnih vzrokov sklerozirajočega holangitisa ima osrednjo vlogo pri postavitvi diagnoze magnetnoresonančna holangiopankreatografija, jetrna biopsija je indicirana ob sumu na prizadetost malih žolčevodov ali pri prekrivanju z avtoimunskim hepatitisom. Pri zdravljenju lahko uporabimo ursodeoksiholno kislino, ki izboljša holestatske parametre, a ne vpliva na naravni potek bolezni; z endoskopskimi posegi lahko razrešimo klinično relevantne stenoze žolčnih vodov, s farmakološko terapijo lajšamo srbež. Sledenje bolnikov vključuje slikovne preiskave in kolonoskopijo v določenih časovnih intervalih, saj imajo bolniki povečano tveganje za nastanek holangiokarcinoma, raka žolčnika in kolorektalnega raka. Transplantacija jeter predstavlja edino kurativno možnost v napredovani fazi bolezni, pri čemer se bolezen ponovi pri četrtini transplantiranih bolnikov.

## UVOD

Primarni sklerozirajoči holangitis (PSC) je kronična vnetno-fibrozirajoča bolezen žolčnih vodov, za katero je značilen nastanek večžariščnih zožitev zaradi periduktalne fibroze in kronične vnetne infiltracije (1–3). Bolezen je tesno povezana s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), saj je ta prisotna pri 50–80 odstotkih bolnikov s PSC (4). Epidemiološke ocene nakazujejo, da je prevalenca PSC v severni Evropi približno 1 na 10.000 prebivalcev, incidenca pa okoli 1 na 100.000 prebivalcev letno; na jugu Evrope je delež obolenosti približno desetkrat manjši kot na severu. Bolezen lahko napreduje v končno jetrno odpoved s pojavom za cirozo značilnih zapletov. Bolniki imajo pomembno povišano tveganje za nastanek raka žolčnih vodov, žolčnika ter raka debelega črevesa in danke (5–7).

Zgodovina prepoznavanja bolezni sega v šestdeseta leta prejšnjega stoletja s prvimi opisanimi primeri, zatem pa je široka implementacija endoskopske retrogradne holangiopankrea-tikografije (ERCP) okoli leta 1970 privedla do večje prepoznavosti te bolezni. V letu 1980 so tri temeljne študije iz ZDA,

excluding secondary causes of sclerosing cholangitis, magnetic resonance cholangiopancreatography is crucial for diagnosis. At the same time, liver biopsy is indicated in cases of suspected small-duct involvement or overlap with autoimmune hepatitis. Treatment with ursodeoxycholic acid may improve cholestatic parameters but does not alter disease progression. Endoscopic interventions can relieve clinically relevant bile duct strictures, and pharmacological therapy is employed to manage pruritus. Patient monitoring includes periodic imaging and colonoscopy, reflecting the increased risk of cholangiocarcinoma, gallbladder carcinoma, and colorectal cancer. Liver transplantation remains the only curative option in advanced disease, though it recurs in approximately one-quarter of transplanted patients.

Velike Britanije in Norveške postavile temelj klinični definiciji PSC (8–10). Kasnejše raziskave so potrdile povezanost PSC s povišanim tveganjem za nastanek holangiokarcinoma in kolorektalnega raka ter opredelile podtip PSC na PSC malih žolčnih vodov, PSC s povišanimi ravnmi IgG4 in sindrom prekrivanja PSC z elementi avtoimunskega hepatitisa (AIH) (11, 12).

## NASTANEK BOLEZNI

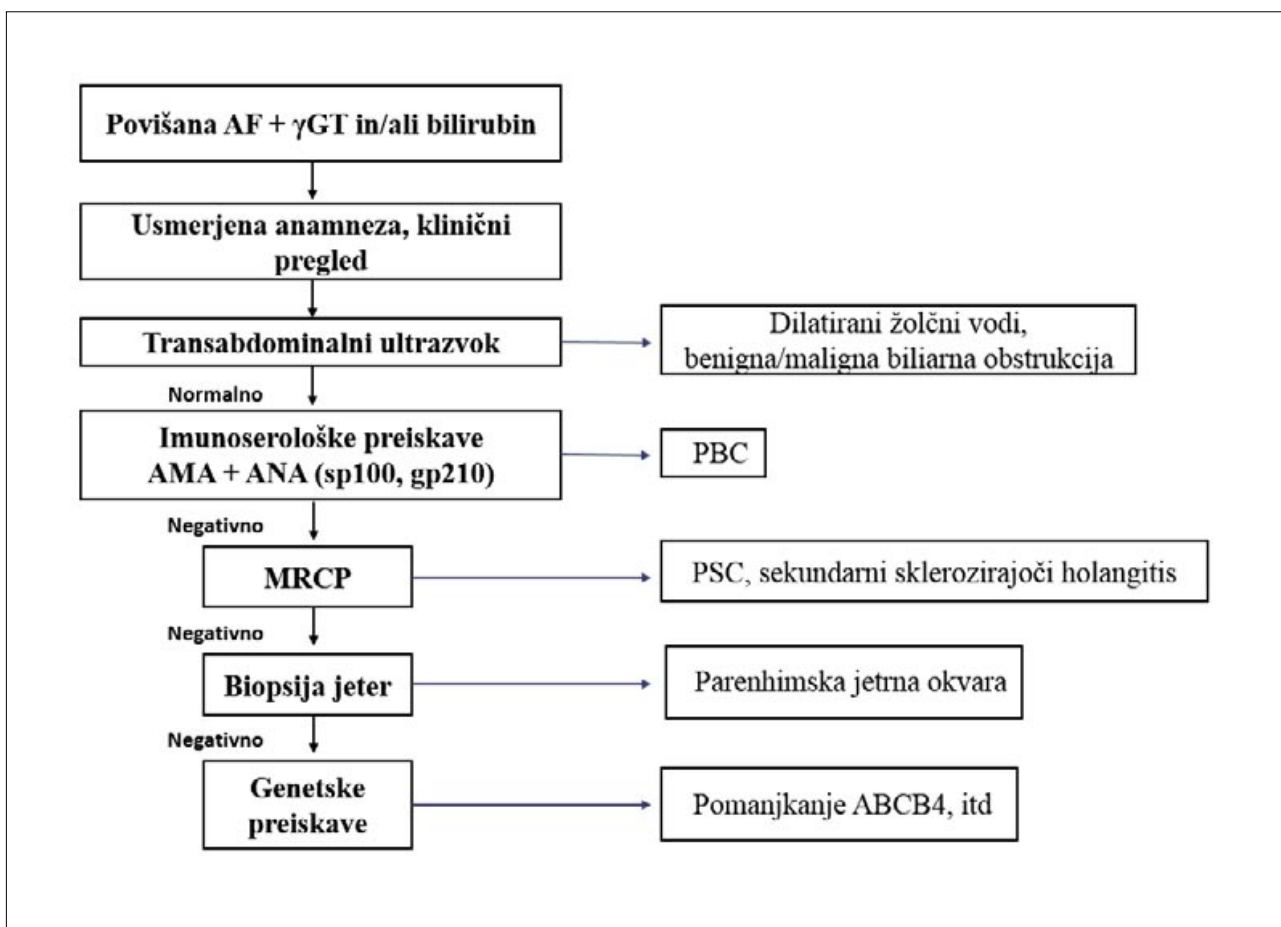
Etiopatogenetski mehanizmi nastanka PSC ostajajo slabo pojasnjeni in so verjetno večfaktorske etiologije. Pomembno vlogo igrajo genetski in okoljski dejavniki (13, 14). Nastanek PSC bi lahko bil imunološko pogojen odgovor pri genetsko dovzetnih posameznikih, ki so izpostavljeni okoljskemu dejavniku oziroma sprožilcu. Klasični podtip PSC, ki mu je pogosto pridružena KVČB, je močno povezan z haplotipi HLA A\*01, B\*08 in DRB1\*03. Bolniki s PSC malih vodov, brez pridružene KVČB, imajo povsem druge haplotipe HLA, kar nakazuje na potrebno razlikovanje med entitetama sicer iste bolezni. PSC malih vodov je povezan z boljšim preživetjem in redkeje vodi v nastanek holangiokarcinoma kot klasični tip PSC (15).

Zaradi pogoste povezave PSC s KVČB je zanimiva hipoteza, da gre za s patogenom povezano prebavno-jetrno os, ki ima osnovo v vnetem, prekomerno prepustnem črevesju. Pomembno vlogo imajo tudi žolčne epitelijske celice z naborom in aktivacijo imunskih celic, in žolč, ki s svojo sestavo pomembno vpliva na homeostazo v žolčevodih. Genetske študije so identificirale več dejavnikov dovzetnosti za PSC, ki so bolj povezani z imunsko regulacijo in avtoimunskimi mehanizmi kot s samo produkcijo žolča, kar kaže na pomembno vlogo imunogenetske predispozicije. Čeprav točno molekularno ozadje, kateri črevesni, biliarni in genetski dejavniki medsebojno vplivajo na nastanek PSC, še ni razjasnjeno, je njihova končna posledica kronično vnetje in periduktalna fibroza žolčnih izvodil (16).

## PRISTOP K BOLNIKU S HOLESTATSKO HEPATOPATIJO – KLINIČNA POT

Za holestatsko jetrno okvaro je značilno izrazito nesorazmerno zvišanje vrednosti alkalne fosfataze (AF) in gama-glutamilttransferaze ( $\gamma$ GT) glede na vrednosti aminotransferaz. Začetni laboratorijski nabor preiskav naj obsega celovito oceno jetrnih testov ter jetrne sintetske funkcije (albumini, INR).

Sledi temeljita anamneza in klinični pregled, usmerjena v iskanje dejavnikov tveganja ter prepoznavo za napredovano kronično jetrno bolezen značilnih kliničnih znakov in simptomov. Usmerjeno povprašamo po morebitni izpostavljenosti škodljivim dejavnikom, vključno z zdravili, toksini, škodljivi rabi alkohola in družinski obremenjenosti.



Slika 1: Diagnostični algoritem pristopa k bolniku s holestazo, povzeto po <sup>28</sup>.  
AF- alkalna fosfataza,  $\gamma$ GT- gama-glutamilt transferaza, AMA – antimitohondrijska protitelesa, ANA-antinuklearna protitelesa, MRCP- magnetnoresonančna holangiopankreatografija, PBC –primarni biliarni holangitis, PSC – primarni sklerozirajoči holangitis.

Med slikovnimi diagnostičnimi metodami ima osrednjo vlogo transabdominalni ultrazvok, ki lahko omogoči razlikovanje med intrahepatičnimi in ekstrahepatičnimi vzroki holestaze ter izključi biliarno obstrukcijo. Ob suspektnih znakih biliarne obstrukcije bomo izvid ultrazvoka nadgradili z drugimi slikovnimi preiskavami. Za MRCP je značilna visoka diagnostična občutljivost in specifičnost za odkrivanje, lokalizacijo in karakterizacijo biliarne obstrukcije, vključno z intrahepatičnimi in ekstrahepatičnimi vzroki.

Ko izključimo biliarno obstrukcijo, diagnostični proces nadaljujemo z imunoserološkimi preiskavami. Sem sodi določanje antimitohondrijskih protiteles (AMA) ter drugih protiteles (npr. anti-gp210, anti-sp100) za potrditev primarnega biliarnega holangitisa.

Jetrna biopsija je indicirana pri bolnikih, pri katerih diagnoze kljub neinvazivnim metodam ni mogoče opredeliti, ali pa obstaja utemeljen sum na avtoimunsko, infiltrativno ali drugo specifično obliko parenhimske jetrne bolezni.

Ob izključitvi pogostejših vzrokov pomislimo tudi na genetske in presnovne motnje.

## **KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE**

Bolniki so ob postavitvi diagnoze pogosto popolnoma brez simptomov, beležimo le odklone v hepatogramu, skladne s holestatsko jetrno boleznijo. Bolniki lahko tožijo zaradi pruritusa, zlatenice, utrujenosti in bolečine v desnem zgornjem kvadrantu. Bolezen se lahko manifestira s ponavljajočimi se holangitisi ali pa že z znaki napredovane kronične jetrne bolezni s klinično pomembno portalno hipertenzijo, ascitesom, hepatično encefalopatijo, oslabele sintetsko jetrno funkcijo in drugimi zapleti (17). V hepatogramu zaznavamo povišana holestatska encima in direktno hiperbilirubinemijo. Pogosto so povišane tudi vrednosti aminotransferaz, a redko več kot 4- do 5-kratnik zgornjih

referenčnih vrednosti, če ni prekrivanja bolezni z AIH. Specifičnega imunološkega markerja ali serumskega protitelesa za PSC ni, pogosto je prisotna hipergamaglobulinemija, povišane so lahko vrednosti imunoglobulinov M, G in A (11). Izmed imunoseroloških preiskav so najpogosteje prisotna protitelesa ANCA, protitelesa ANA so po navadi zaznavna v nizkih titrih, protitelesa AMA najdemo pri manj kot 10 odstotkih bolnikov s PSC (18). Podatki o povezavi med prisotnimi protitelesi ANCA in kliničnim fenotipom PSC so si nasprotujoči. Protitelesa ANCA so namreč zgolj občasno pozitivna pri PSC, kar dodatno omejuje njegovo uporabnost kot diagnostični test pri postavitvi diagnoze (18). V literaturi je prisotnost protiteles ANCA povezana s progresivnejšo holestazo in hujšo prizadetostjo žolčevodov (19, 20). Preiskava izbora je praviloma magnetnoresonančna holangiopankreatografija (MRCP) (21, 22). Vloga endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) je zaradi invazivnosti preiskave in možnih zapletov terapijska v primeru klinično relevantnih striktur, le redko je diagnostična pri sumu maligne obstrukcije, ko se poslužimo ERCP za namen krtačenja stenoz in citopatološko vzorčenje. Karakteristične slikovne najdbe na MRCP so multifokalne zožitve in ektazije žolčnih poti (23, 24). Najpogosteje je prisotna prizadetost tako intra- kot ekstrahepatičnih žolčnih vodov, izolirana prizadetost intrahepatičnih vodov je prisotna v manj kot 20 odstotkih, še redkeje pa gre za izolirano prizadetost ekstrahepatičnih vodov (22).

Jetrna biopsija pri bolnikih z značilnimi holangiografskimi najdbami ni nujna za postavitve diagnoze PSC, razen če obstaja sum na PSC malih žolčnih vodov (približno 10 odstotkov bolnikov s PSC, pri katerih spremembe niso vidne na MRCP) ali kadar sumimo na prekrivanje z AIH, kar nam sugerirajo povišane vrednosti transaminaz za več kot petkratnik normalnih vrednosti (25). Histološko gre lahko za zelo raznolike najdbe, ki niso nujno diagnostične za PSC. Karakteristične so najdbe, kot je koncentrična fibroza, ki zaobjema žolčne vode srednje velikosti, ter degeneracija žol-

čevodov in posledični pojav fibroznih trakcev. Histološko je razlikovanje med PSC, primarnim biliarnim holangitisom in AIH lahko težavno, ob hudi holestazi pa je občasno prisotno tudi odlaganje bakra, ki lahko posnema Wilsonovo bolezen (26, 27).

Redki bolniki imajo kljub za PSC značilnim najdbam na MRCP normalne vrednosti jetrnih encimov; te bolnike je treba skrbno spremljati.

Diagnozo PSC lahko nedvoumno postavimo šele, ko smo izključili potencialne vzroke sekundarnega sklerozirajočega holangitisa (tabela 1).

Med sekundarnimi vzroki je treba omeniti z IgG<sub>4</sub> boleznijo povezani holangitis, ki morfološko zelo dobro posnema PSC in je povezan z nastankom zožitev žolčnih vodov in porastom holestatskih jetrnih encimov ter se manifestira s podobnimi kliničnimi znaki in simptomi kot PSC (3). Bolezen se

Tabela 1. Vzroki sekundarnega sklerozirajočega holangitisa (28).

Vodilni etiološki dejavnik sekundarnega sklerozirajočega holangitisa	Bolezensko stanje
<b>Kronična obstrukcija žolčnih vodov</b>	Holedoholitiza
	Holangiokarcinom
	Portalna hipertenzivna holangiopatija
	Iatrogene poškodbe žolčnih vodov, npr. pooperativno
	Stenoza biliarne anastomoze
	Kronični pankreatitis
<b>Imunsko pogojeni vzroki</b>	IgG4 holangitis
	Jetrna sarkoidoza
	Eozinofilni holangitis
	Z mastociti povezana holangiopatija
	Kronična duktopenična zavrnitvena reakcija presadka
<b>Infektivni vzroki</b>	Ponavljajoči se holangitisi
	Parazitarne okužbe biliarnega sistema (npr. <i>Ascaris</i> )
	Histiocitoza x
	Kriptosporidioza, mikrosporidioza
	Citomegalovirusa okužba
	Z AIDS povezana holangiopatija
<b>Ishemični vzroki</b>	Ishemična holangiopatija jetrnega presadka
	Tromboza hepaticne arterije po presaditvi jeter
	Zapleti transarterijske kemoembolizacije
	Sekundarni sklerozirajoči holangitis kritično bolnega
	Vaskulitis
<b>Prirojeni vzroki</b>	S cistično fibrozo povezana holangiopatija
	Pomanjkanje ABCB4
<b>Toksični vzroki</b>	Ketamin

najpogosteje pojavlja pri starejših moških, pogosto z dolgotrajno izpostavljenostjo potencialno škodljivim kemikalijam (*angl. blue collar workers*) (29). Diagnozo IgG<sub>4</sub> holangitisa postavimo z uporabo kriterijev HISORt, ki temeljijo na histoloških, slikovnih in seroloških parametrih (serumski titer IgG<sub>4</sub>), ki jih spremlja prizadetost drugih organskih sistemov (avtoimunski pankreatitis, sialadenitis idr.), in ob upoštevanju odziva na zdravljenje z glukokortikoidi (30). Natančnejši diagnostični markerji niso dostopni, ozaveščenost o bolezni pa je še vedno nizka. Natančnost določanja serumske koncentracije IgG<sub>4</sub> za razlikovanje IgG<sub>4</sub> holangitisa od PSC in holangiokarcinoma je omejena (30–32). Serumska koncentracija IgG<sub>4</sub> v serumu za štirikratnik referenčne vrednosti je povezana z visoko specifičnostjo, a nizko senzitivnostjo za postavitev diagnoze v primerjavi s holangiokarcinomom in PSC. Kljub temu najdemo povišan titer IgG<sub>4</sub> pri 15 odstotkih bolnikov s PSC, hkrati pa ima tudi 25–30 odstotkov bolnikov s IgG<sub>4</sub> holangitisom normalno serumsko koncentracijo IgG<sub>4</sub> (32, 33).

## NARAVNI POTEK PSC

Naravni potek PSC je zelo raznolik in ga težko predvidimo, vendar pri številnih bolnikih bolezen napreduje v končno jetrno odpoved. Povprečno preživetje brez transplantacije jeter po podatkih iz literature znaša 10–22 let (34). Umrljivost bolnikov s PSC je štirikrat višja kot v splošni populaciji, vendar ne zgolj zaradi progressa kronične jetrne bolezni in pojava njenih zapletov, temveč tudi zaradi povišane tveganja za nastanek malignomov, kot so holangiokarcinom, karcinom žolčnika in kolorektalni karcinom (35). K slabim prognostičnim dejavnikom prištevamo obsežno prizadetost intra- in/ali ekstrahepatalnih žolčnih vodov, oslabilo jetrno sintetsko funkcijo, portalno hipertenzijo in napredovano fibrozo ali cirozo (28). V zadnjih letih uporabljamo dve neinvazivni metodi za oceno fibroze pri bolnikih s PSC, in sicer test ELF ter elastografijo. Serumska preiskava ELF (*angl. enhanced liver fibrosis – ELF*), panel neposrednih markerjev jetrne fibroze, ki temelji na treh komponentah

fibrogeneze in matričnega preoblikovanja, napoveduje izid bolezni v retrospektivnih in prospektivnih študijah. Z elastografskimi meritvami (< 20 kPa) in upoštevajoč število trombocitov (> 150 x 10<sup>9</sup> /l) se lahko izognemo nepotrebnim ezofagogastroduodenoskopiji za oceno morebitne portalne hipertenzije pri bolnikih s kompenzirano napredovano kronično jetrno boleznijo kot posledico PSC, saj je verjetnost klinično pomembne portalne hipertenzije v tem primeru praktično nična (28, 36).

## PRIMARNI SKLEROZIRAJOČI HOLANGITIS IN KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

Pri vsaj dveh tretjinah bolnikov s PSC ugotavljamo pridruženo KVČB, pogosteje gre za ulcerozni kolitis kot za Crohnovo bolezen, v najmanjšem deležu se pojavlja indeterminiran kolitis (4). KVČB pri PSC predstavlja poseben fenotip KVČB in po navadi prizadene debelo črevo, bolj intenzivno desni kolon, v redkih primerih z znaki prizadetosti terminalnega ileuma (*angl. backwash ileitis*), rektum pa ostane neprizadet (*angl. rectal sparing*) (37). Bolniki imajo velikokrat le blage črevesne simptome ali so celo asimptomatski, kar lahko odloži diagnozo KVČB. Tveganje za raka debelega črevesa pri teh bolnikih je štirikrat večje od tveganja pri bolnikih samo s KVČB in desetkrat večje od tveganja za raka pri splošni populaciji brez KVČB (38). Pri vseh bolnikih brez znane KVČB, četudi asimptomatskih, je treba opraviti kolonoskopijo ob postavitvi diagnoze PSC (28). Pri preiskavi je treba odvzeti biopsije za izključitev mikroskopskih znakov KVČB iz vseh segmentov črevesja. Če smo KVČB izključili, je indicirana kontrolna kolonoskopija čez 5 let (28). Pri bolnikih s PSC in KVČB je indicirana vsakoletna kontrolna kolonoskopija (28).

## SLEDENJE BOLNIKOV

Spremljanje napredovanja PSC temelji na klinični oceni, vrednotenju stopnje prizadetosti žolčnih vodov ter prisotnosti fibroze ali ciroze in njenih zapletov, kot sta portalna hipertenzija in okrnjena

sintetska jetrna funkcija. Bolnike sledimo v šestmesečnih intervalih, klinični pregled dopolnimo z laboratorijskimi preiskavami. Vsaj enkrat letno izvedemo slikovno diagnostiko s transabdominalnim ultrazvokom in/ali MR/MRCP, pri čemer posebno pozornost namenimo zožitvam žolčnih vodov in morebitnim spremembam žolčnika (28). Stopnjo fibroze ocenjujemo z elastografijo ali serumskimi testi (test ELF) na dve do tri leta (28). Dodatna diagnostika je indicirana ob pojavu novih simptomov ali napredovanju bolezni, ki se lahko kaže z naraščanjem vrednosti alkalne fosfataze in bilirubina, povečanjem jetrne togosti za več kot 1,5 kPa na leto ali napredovanjem zožitev žolčnih vodov; v teh primerih je ob sumu na holangiokarcinom priporočljiva določitev CA 19–9, MRI/MRCP s kontrastnim sredstvom ter ERCP s citološkim in/ali histološkim vzorčenjem.

Vloga tumorskega markerja CA 19–9 kot presejalnega orodja ostaja kontroverzna: povišane vrednosti podpirajo diagnozo holangiokarcinoma, zlasti v odsotnosti bakterijskega holangitisa, vendar normalne vrednosti ne izključujejo prisotnosti tumorja (39, 40). Ob sumu na pridružen avtoimunski hepatitis ali hepatotoksičnost zdravil se priporoča določitev serumskega titra IgG in avtoproteles ter po potrebi jetrna biopsija (28).

V primeru suma na klinično pomembno portalno hipertenzijo, ki jo najdemo pri približno 30 odstotkih bolnikov s PSC ter po potrebi uvedba neselektivnih  $\beta$ -blokatorjev (41). Pri bolnikih, zdravljenih z ursodeoksiholno kislino, je ob biokemičnem poslabšanju treba pomisliti na bolnikovo nekomplianco.

Zgodnje odkrivanje hepatobiliarnih malignomov je ključno za zgodnje kurativno zdravljenje, zato se pri bolnikih s prizadetostjo velikih žolčnih vodov priporoča letno spremljanje z ultrazvokom in/ali MRI/MRCP zaradi povečanega tveganja za holangiokarcinom in karcinom žolčnika, ne glede na stadij bolezni, medtem ko je pri bolnikih z razvito cirozo potrebno pogostejše spremljanje, t. j. vsakih šest mesecev.

Bolezni žolčnika, vključno s holecistitisom, žolčnimi kamni in polipi, so pri bolnikih s PSC zelo pogoste. Bolniki s PSC imajo povečano tveganje za razvoj karcinoma žolčnika (42). Prevalenca polipov žolčnika pri PSC znaša med 6 in 17 odstotkov (42). Tveganje za maligni razvoj polipov se povečuje z njihovo velikostjo, pri čemer so polipi, večji od 10 mm, povezani z večjim tveganjem za karcinom žolčnika, zato je priporočena je holecistektomija pri bolnikih s PSC, ki imajo polip žolčnika velikosti  $\geq 8$  mm, prav tako tudi pri bolnikih z manjšimi polipi žolčnika, ki pa kažejo trend rasti (28).

## ZDRAVLJENJE

Ursodeoksiholna kislina (UDCA) v odmerku 15–20 mg/kg telesne teže na dan sicer izboljša jetrne teste, a ne vpliva na prognozo bolezni (43). Podatki o vplivu UDCA na razvoj holangiokarcinoma ali kolorektalnega karcinoma so skopi in nasprotujoči. Pri nastanku PSC imajo pomembno vlogo imunsko posredovani mehanizmi v jetrih in črevesju, vendar uporaba imunosupresivnih zdravil ni prinesla zelenih učinkov na aktivnost in izid bolezni (44). Uporaba kortikosteroidov, imunosupresivov ali bioloških zdravil ni priporočena za zdravljenje PSC (44, 45). Izjema so posamezniki s sočasnimi biokemičnimi in histološko sugestivnimi značilnostmi pridruženega AIH. Prav tako ni priporočena uporaba kortikosteroidov ali imunosupresivnih terapij pri posameznikih s PSC z blago povišanim serumskim titrom IgG<sub>4</sub>, ki ni diagnostičen za IgG<sub>4</sub> holangitis. Pri otrocih je fenotip boleznii drugačen, govorimo o t. i. avtoimunskem sklerozirajočim holangitisu, ki pa je dovzeten za zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili (28).

Pri odraslih bolnikih prav tako ni indicirano trajno zdravljenje z antibiotiki, kljub hipotezi ima lahko disregulacija črevesnega mikrobioma ključno vlogo pri razvoju in/ali napredovanju PSC in bi manipulacija črevesne flore lahko imela terapevtsko korist pri razvoju PSC (28).

Pri obvladovanju srbeža je potrebno izključiti klinično relevantne zožitve žolčevodov kot vzroka progresivnega srbeža. Če so takšne zožitve prisotne in dosegljive posegu, jih prvenstveno zdravimo z endoskopsko balonsko dilatacijo (lahko tudi s vstavitvijo stenta, če sama balonska dilatacija ne zadostuje, pri čemer je potrebna odstranitev opornice v roku 2-4 tednov). Ob endoskopskem posegu opravimo tudi krtačenje in po možnosti odvzamemo endoluminalne biopsije za citološko in histopatološko preiskavo (28).

Izbor farmakološkega zdravljenja zmernega do hudega srbeža pri PSC predstavlja uvedbo bezafibrata (400 mg dnevno) ali rifampicina (150–300 mg dnevno), slednji lahko povzroči z zdravili povzročeni hepatitis po 4–12 tednih uporabe pri do 12 odstotkih bolnikov (44, 46).

### **Endoskopski posegi pri primarnem sklerozirajočem holangitisu**

Endoskopske intervencije so pomemben diagnostični in terapevtski ukrep pri bolnikih s PSC. Indikacijo za poseg sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju, ki vključuje hepatologe, endoskopiste in abdominalne radiologe, saj tak pristop omogoča optimalno izbiro kandidatov ter zmanjšuje tveganja, povezana z interventnim zdravljenjem, pri čemer naj poseg izvaja izkušen endoskopist. Terapevtski endoskopski poseg je indiciran pri bolnikih s klinično relevantnimi zožitvami, ki so opredeljene kot zožitve visoke stopnje skupnega žolčevoda ali jetrnih vodov na slikovni diagnostiki in so povezane z obstruktivno holestazo ali bakterijskim holangitisom (28). Zožitev visoke stopnje je definirana kot zožitev žolčnega voda, ki povzroča več kot 75-odstotno zožitev lumna žolčnega voda (28). Endoskopska dilatacija stenoze izboljša odtok žolča in lahko ugodno vpliva na progres fibroze, pri bolnikih s srbežem pa tega olajša. Epidemiološki podatki kažejo, da se zožitve visoke stopnje pojavijo pri približno polovici bolnikov s PSC (47). Poleg terapevtske vloge ima endoskopski poseg lahko tudi diagnostično vrednost; pri

novonastalih ali hitro napredujočih zožitvah žolčevodov oziroma prisotnosti kliničnih ali laboratorijskih znakov, ki vzbujajo sum na malignom, je indicirano endoskopsko vzorčenje tkiva ali celic za citološko ali histološko analizo, kar je ključno za odkrivanje zgodnjega holangiokarcinoma. Kljub jasnim indikacijam za endoskopski poseg pri simptomatskih bolnikih z relevantnimi zožitvami pa pri asimptomatskih bolnikih ostaja nejasno, ali bi redni ERCP z dilatacijo zožitev podaljšali čas do transplantacije jeter, zato tak pristop pri bolnikih brez simptomov ni rutinsko priporočljiv.

### **Transplantacija jeter**

Transplantacija jeter je edina oblika zdravljenja, ki izboljša preživetje bolnikov s PSC (48). Zaradi progresivne narave PSC približno 40 odstotkov bolnikov s to boleznijo potrebuje presaditev jeter. Petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter zaradi PSC znaša nad 80 odstotkov (49). Do ponovitve bolezni v transplantiranih jetrih pride pri četrtini bolnikov, pri čemer je ta stopnja višja pri tistih s pridruženo KVČB. Pri bolnikih s PSC zdravljenje s presaditvijo jeter načeloma obravnamo v treh različnih kliničnih okoliščinah: pri dekompenzirani jetrni cirozi in jetrnoceličnem raku glede na ustajljene smernice, pri bolnikih s ponavljajočimi se holangitisi, vztrajajočo zlatenico in srbežem kljub endoskopskemu in farmakološkemu zdravljenju ter ob sumu na biliarno neoplazijo nizke stopnje (28). Med omenjenimi skupinami indikacij po navadi ni strogih ločnic, temveč se pri bolniku pojavijo različni znaki in simptomi bolezni. PSC predstavlja približno desetodstotni delež vseh presaditev jeter v Evropi (50). Zaradi vse večje pozornosti, namenjene tveganju za nastanek holangiokarcinoma in kliničnim simptomom, ki zmanjšujejo kvaliteto bolnikovega življenja, se delež bolnikov s PSC v fazi dekompenzirane ciroze v številnih transplantacijskih programih zmanjšuje.

V Sloveniji je bilo v obdobju od junija 1995 do decembra 2023 je transplantiranih 43 bolnikov s PSC, kar predstavlja 10 % vseh transplantacij jeter

v preučevanem obdobju. Od tega je bilo 30 (70 %) moških in 13 (30 %) žensk. Mediana starost ob transplantaciji je bila 44 let, pri moških 42,5 let in pri ženskah 51 let (51).

Pri skupno 12 (27,9 %) bolnikih je prišlo do zgodnjih vaskularnih zapletov, pri 9 (20,9 %) bolnikih do zgodnjih biliarnih zapletov, pri 19 (44,2 %) bolnikih do akutne zavrnitvene reakcije in pri 5 (11,6 %) bolnikih do kronične zavrnitvene reakcije. Ponovno transplantacijo jeter je potrebovalo skupno 9 bolnikov (51, 52).

Eno- in petletno preživetje bolnikov s PSC je 89-odstotno, 10-letno preživetje je 80,1-odstotno, 15- in 20-letno pa 66,7-odstotno. Najpogostejši vzrok smrti bolnikov s presajenimi jetri zaradi PSC je bila okužba, sledi maligna bolezen, en bolnik je umrl zaradi kardiovaskularnega vzroka, en bolnik zaradi odpovedi presadka, pri dveh bolnikih je ostal vzrok smrti neznan (51, 52).

## ZAKLJUČEK

Primarni sklerozirajoči holangitis je kronična, progresivna bolezen žolčnih vodov z visokim tveganjem za nastanek holangiokarcinoma, karcinoma žolčnika in kolorektalnega raka. Diagnoza temelji na slikovni diagnostiki in izključitvi sekundarnih vzrokov. Specifičnega zdravljenja ni na voljo. Transplantacija jeter predstavlja edino kurativno možnost, pri čemer obstaja tveganje za ponovitev bolezni v presadku.

## Literatura

1. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol* 2017; 67: 1298-323.
2. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006; 44: 1063-74.
3. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frokjaer JB, Buttgerit F, et al. European guideline on IgG4-related digestive disease: UEG and SGF evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J* 2020; 8: 637-66.
4. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 660-9.
5. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321-7.
6. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1975-84.
7. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013; 58: 2045-55.
8. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-99.
9. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica* 2021; 113: 170-84.
10. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1161-70.
11. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary sclerosing cholangitis: a concise review of diagnosis and management. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 632-42.
12. Cazzagon N, Sarcognato S, Catanzaro E, Bonaiuto E, Peviani M, Pezzato F, et al. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic criteria. *Tomography* 2024; 10: 47-65.
13. Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 727-39.
14. Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, et al. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol* 2019; 4: 492-503.
15. Henriksen EKK, Viken MK, Wittig M, Holm K, Folseraas T, Mucha S, et al. HLA haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients of admixed and non-European ancestry. *HLA* 2017; 90: 228-33.
16. Hov JR, Karlsen TH. The microbiota and the gut-liver axis in primary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20: 135-54.
17. Silveira MG, Lindor KD. Clinical features and management of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3338-49.
18. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease: clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol* 2018; 9: 609.
19. Lo SK, Fleming KA, Chapman RW. A 2-year follow-up study of antineutrophil antibody in primary sclerosing cholangitis: relationship to clinical activity, liver biochemistry and ursodeoxycholic acid treatment. *J Hepatol* 1994; 21: 974-8.
20. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32: 734-41.

21. Zenouzi R, Welle CL, Venkatesh SK, Schramm C, Eaton JE. Magnetic resonance imaging in primary sclerosing cholangitis: current state and future directions. *Semin Liver Dis* 2019; 39: 369-80.
22. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J, IPSCSG MRIwgot. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC: a position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017; 66: 1675-88.
23. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 40: 39-45.
24. Meagher S, Yusoff I, Kennedy W, Martel M, Adam V, Barkun A. The roles of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of patients with suspected sclerosing cholangitis: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy* 2007; 39: 222-8.
25. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374-85.
26. Milkiewicz P, Krawczyk M, Wunsch E, Ponsioen C, Hirschfield GM, Hubscher SG. Primary sclerosing cholangitis with features of autoimmune hepatitis: exploring the global variation in management. *Hepatol Commun* 2020; 4: 399-408.
27. Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts (cholangiopathies): liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 2012; 60: 236-48.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022; 77: 761-806.
29. Hubers LM, Schuurman AR, Buijs J, Mostafavi N, Bruno MJ, Vermeulen RCH, et al. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. *JHEP Rep* 2021; 3: 100385.
30. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
31. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 940-8.
32. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, van Heerde MJ, van Erpecum KJ, Poen AC, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 59: 1954-63.
33. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 733-43.
34. Creutzfeldt AM, Piecha F, Schattenberg JM, Schramm C, Lohse AW. Long-term outcome in PSC patients receiving azathioprine: does immunosuppression have a positive effect on survival? *J Hepatol* 2020; 73: 1285-7.
35. Takakura WR, Tabibian JH, Bowlus CL. The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 71-7.
36. Moctezuma-Velazquez C, Saffiotti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A, Roccarina D, et al. Non-invasive prediction of high-risk varices in patients with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 446-52.
37. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1956-71.
38. Villard C, Nilsson E, Rorsman F, Kechagias S, Nyhlin N, Wermer M, et al. Population-based prospective surveillance of patients with primary sclerosing cholangitis for early detection of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2021; 74: 156 (abstract 136).
39. Wannhoff A, Brune M, Knierim J, Weiss KH, Rupp C, Gotthardt DN. Longitudinal analysis of CA19-9 reveals individualised normal range and early changes before development of biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 769-78.
40. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B, McCullough AJ. Increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and outcomes in primary sclerosing cholangitis patients without cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 850-7.
41. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-60.
42. van Erp LW, Cunningham M, Narasimman M, Ale Ali H, Jhaveri K, Drenth JPH, et al. Risk of gallbladder cancer in patients with primary sclerosing cholangitis and radiographically detected gallbladder polyps. *Liver Int* 2020; 40: 382-92.
43. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 901-10.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.
45. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646-59.
46. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-72.
47. Gotthardt DN, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 527-34.
48. Shah YR, Nombera-Aznaran N, Guevara-Lazo D, Calderon-Martinez E, Tiwari A, Kanumilli S, et al. Liver transplant in primary sclerosing cholangitis: current trends and future directions. *World J Hepatol* 2023; 15: 939-53.
49. Berenguer M, Di Maira T, Baumann U, Mirza DF, Heneghan MA, Klempnauer JL, et al. Characteristics, trends and outcomes of liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in female vs male patients: an analysis from the European liver transplant registry. *Transplantation* 2020; 105: 225-62.
50. Carbone M, Della Penna A, Mazzarelli C, De Martin E, Villard C, Bergquist A, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis with or without inflammatory bowel disease: a European Society of Organ Transplantation consensus statement. *Transpl Int* 2023; 36: 11729.
51. Ribnikar M. Indikacije in priprava bolnikov na transplantacijo jeter. *Gastroenterolog* 2022; 3: 17-22.
52. Ribnikar M, Turk-Jerovšek M, Hanžel J, Štabuc B. Presaditev jeter pri bolnikih s holestatičnimi boleznimi jeter. *Gastroenterolog* 2018; 1: 34-38.